

Hoja informativa para proveedores de atención médica: Interpretación de los resultados de la prueba RCP-TR en tiempo real Trioplex (Trioplex RCP-TR)

Actualización: 21 de septiembre del 2016

Estimado proveedor de atención médica:

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha emitido una Autorización de uso de emergencia (EUA, por sus siglas en inglés) para aprobar el uso de la prueba Trioplex RT-PCR en tiempo real (Trioplex rRT-PCR) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) para la detección cualitativa *in vitro* del virus del Zika con instrumentos específicos. Esta prueba detecta el ARN de los virus del Zika, del dengue y del chikunguña en el suero, como también en la sangre total y el líquido cefalorraquídeo (LCR) (tomados conjuntamente con un espécimen de suero del mismo paciente). La prueba también detecta el virus del Zika en especímenes de orina y líquido amniótico (tomados conjuntamente con un espécimen de suero del mismo paciente). La prueba solo debe realizarse en especímenes de personas que cumplan con los criterios clínicos y/o epidemiológicos de los CDC para las pruebas del zika y deben realizarse en laboratorios designados por los CDC; ver www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html. Esta prueba debe realizarse según el algoritmo de los CDC para pruebas de detección de zika (ver <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

Esta hoja informativa tiene como objetivo darle a conocer los riesgos y beneficios conocidos y probables del uso de emergencia de la prueba Trioplex rRT-PCR (ver www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/EmergencySituations/ucm161496.htm).

¿Por qué se necesita ahora esta prueba?

Los funcionarios de salud pública han determinado que el virus del Zika representa una posible emergencia de salud pública. La información actualizada para los proveedores de atención médica sobre la infección por el virus del Zika, incluidas las definiciones de casos e información sobre los signos y síntomas, está disponible en www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html. Toda la información y las directrices, incluidas las relacionadas con las pruebas de laboratorio para el virus del Zika, pueden variar a medida que se obtengan más datos sobre este virus. Consulte con frecuencia el sitio web de los CDC sobre el virus del Zika para conocer la información más actualizada (www.cdc.gov/zika/index.html).

El Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS, por sus siglas en inglés) de los EE. UU. ha declarado que están dadas las circunstancias que justifican el uso de emergencia de pruebas de diagnóstico *in vitro* para la detección del virus del Zika y/o el diagnóstico de la infección causada por este virus. Esta EUA se cancelará cuando se revoque la declaración del Secretario de HHS, a menos que la FDA lo haga antes.

En estos momentos, no existen pruebas autorizadas/aprobadas por la FDA disponibles que puedan detectar el virus del Zika en especímenes clínicos en los Estados Unidos. Por consiguiente, los CDC han diseñado la prueba Trioplex rRT-PCR para detectar la infección por el virus del Zika y ayudar a diferenciar esta infección de la de los virus del dengue y chikunguña.

¿Cuándo debe realizarse la prueba Trioplex rRT-PCR?

Si se sospecha la presencia de la infección por el virus del Zika, según los criterios clínicos y/o epidemiológicos publicados por los CDC, se puede indicar la prueba Trioplex rRT-PCR y se debe hacer de acuerdo con las directrices publicadas por los CDC (<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>). Los algoritmos incluidos en las directrices muestran el enfoque apropiado para hacer la prueba del zika de acuerdo con la presencia de signos y síntomas, el estado del embarazo y el tiempo entre la aparición de los síntomas o la posible exposición y la toma de especímenes. Comuníquese con su departamento de salud estatal o local para facilitar la realización de la prueba.

Como las manifestaciones de los virus del dengue y chikunguña pueden ser similares a las de la infección por el virus del Zika, esta prueba puede ser de utilidad para diferenciar las infecciones por los virus del dengue y chikunguña de la infección por el virus del Zika, o incluso, para identificar posibles infecciones simultáneas.

El ARN de los virus del Zika, dengue y chikunguña se detecta generalmente en el suero durante la fase aguda de la infección (normalmente hasta 7 días después de la aparición de los síntomas). Se ha detectado ARN del virus del Zika en suero hasta 13 días después de la aparición de los síntomas en pacientes no embarazadas, y hasta 62 días después en pacientes embarazadas. Además, se ha detectado ARN del virus del Zika hasta 53 días después de la última posible exposición conocida en una mujer embarazada asintomática (referencias 3 y 4).

Hasta el 16 de marzo del 2016, el suero era el espécimen de diagnóstico de preferencia para hacer pruebas serológicas y de ARN del virus del Zika, el virus del dengue y el virus del chikunguña, y debería haber sido el espécimen prioritario para tomar y para hacer la prueba Trioplex rRT-PCR. La prueba Trioplex rRT-PCR también se puede usar para analizar especímenes de sangre total, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina y líquido amniótico (tomados conjuntamente con un espécimen de suero del mismo paciente). Aunque algunos datos de los Estados Unidos sugieren que el ARN del virus del Zika podría detectarse durante períodos de tiempo más largos en orina y sangre total que en suero, la persistencia del ARN de virus del Zika en orina, sangre total, LCR y líquido amniótico no está bien caracterizada. No se recomienda utilizar LCR y líquido amniótico para diagnosticar una infección por el virus del Zika. Nota: Los CDC actualizaron esta hoja informativa en septiembre del 2016 para agregar la sangre total como un tipo de espécimen.

Se alienta especialmente a los proveedores de atención médica a tomar y enviar otros especímenes recomendados, como orina y sangre total, junto con los especímenes de suero (según las directrices de los CDC) para tener mayores oportunidades de detectar una infección por el virus del Zika. Sin embargo, debe enviarse siempre el espécimen de suero del mismo paciente con cualquier otro tipo de espécimen de líquido.

Los especímenes deben tomarse teniendo en cuenta las precauciones adecuadas para el control de la infección y las instrucciones del fabricante del dispositivo para la toma, la manipulación y el almacenamiento de especímenes. El suero debe obtenerse en tubos con separador para suero y se debe centrifugar luego de su extracción para reducir la probabilidad de hemólisis. La sangre total debe recolectarse en tubos con EDTA. Encontrará más directrices para la toma de especímenes de líquido corporal para la prueba de diagnóstico del zika en: <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/test-specimens-bodyfluids.html>.

Si el paciente presentó síntomas, pero está fuera del período recomendado para la prueba Trioplex, las pruebas serológicas para detectar anticuerpos para el virus de Zika pueden ser útiles.

¿Qué significa si el espécimen arroja un resultado positivo para el ARN del virus del Zika?

Una prueba con resultado positivo para el virus del Zika, según la Trioplex rRT-PCR, indica que el ARN del virus del Zika se detectó en el espécimen del paciente. Un resultado positivo en cualquier espécimen de un paciente indica infección por el virus del Zika. Los resultados de las pruebas de laboratorio siempre deben considerarse dentro del contexto de las observaciones clínicas, los datos epidemiológicos y el historial de viajes para poder llegar a un diagnóstico final y tomar decisiones con respecto al manejo de los pacientes. Consulte www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html para ver directrices sobre el virus del Zika.

La prueba Trioplex RCP-TR se ha diseñado para minimizar la probabilidad de obtener resultados de pruebas falsos positivos. No se espera la reactividad cruzada de alguno de los componentes de esta prueba en la que se obtengan resultados falsos positivos. Sin embargo, cuando se obtiene un resultado falso positivo, los riesgos para el paciente podrían incluir todos o cualquiera de los que se mencionan a continuación: capacidad disminuida para detectar y recibir atención médica adecuada para la verdadera causa de los síntomas; en el caso de las mujeres embarazadas, un aumento innecesario en el monitoreo del embarazo de la mujer; otros efectos adversos involuntarios.

En los Estados Unidos y sus territorios, los casos de enfermedad y de infección congénita y no congénita por el virus del Zika son eventos de notificación obligatoria a nivel nacional y deben notificarse a los departamentos de salud locales y estatales. Consulte <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html> para ver directrices sobre el virus del Zika.

Aunque existe una relación establecida entre la infección por el virus del Zika durante el embarazo y la microcefalia, la detección del virus del Zika en especímenes tomados de una mujer embarazada no aporta información definitiva sobre el estado de salud del feto y no indica un daño inminente para el feto. Si le diagnostican infección por el virus del Zika a una mujer embarazada a partir de la detección de ARN del virus del Zika, algunos datos como el momento de la infección durante el curso del embarazo, la presencia de síntomas y otros factores podrían ayudar a determinar el riesgo para el feto.

¿Qué significa si el espécimen arroja un resultado positivo para el ARN del virus del dengue o chikunguña?

Una prueba con resultado positivo para el virus del dengue o chikunguña, según la Trioplex rRT-PCR, indica que el ARN del dengue y/o chikunguña se detectó en el espécimen del paciente. Los resultados de las pruebas de laboratorio siempre deben considerarse dentro del contexto de las observaciones clínicas, los datos epidemiológicos y el historial de viajes para poder llegar a un diagnóstico final y tomar decisiones con respecto al manejo de los pacientes.

La prueba Trioplex rRT-PCR se ha diseñado para minimizar la probabilidad de obtener resultados de pruebas falsos positivos. No se espera la reactividad cruzada de alguno de los componentes de esta prueba que pueda dar resultados falsos positivos. Sin embargo, en el caso de un resultado falso positivo, los riesgos para los pacientes pueden incluir la capacidad disminuida para detectar y recibir atención médica adecuada para la verdadera causa de los síntomas u otros efectos adversos no deseados. Cualquier prueba con resultado positivo para

el virus del dengue o chikunguña debe reportarse a los departamentos de salud locales y estatales.

Aunque las infecciones simultáneas no son comunes, es posible detectar más de uno de estos virus en pacientes a los que se les realiza la prueba Trioplex rRT-PCR.

En los Estados Unidos y sus territorios, los casos de infecciones por el virus del dengue y del chikunguña se deben notificar a nivel nacional. Hay información para médicos que atienden a pacientes con infección por el virus del dengue o chikunguña disponible en los sitios web de los CDC:

Directrices clínicas para el dengue: www.cdc.gov/dengue/clinicallab/index.html

Directrices clínicas para el chikunguña: www.cdc.gov/chikungunya/hc/index.html

¿Qué significa si el espécimen arroja un resultado positivo para el ARN del virus del Zika (o para el ARN de los virus del dengue o chikunguña)?

Un resultado negativo en la prueba para el virus del Zika, del dengue y/o del chikunguña en el espécimen sugiere que el ARN de ninguno de estos virus está presente en dicho espécimen, por encima del límite de detección establecido para la prueba. Sin embargo, un resultado negativo para uno o más de estos arbovirus no descarta la infección por el(los) virus y no debe utilizarse como el único criterio para el tratamiento u otras decisiones en cuanto al manejo del paciente.

Es importante destacar que los resultados negativos en orina, sangre total, LCR y líquido amniótico, los cuales no son los tipos de especímenes de diagnóstico principales recomendados, no necesariamente significan que una persona no está infectada. Cuando se obtienen resultados negativos en las pruebas de estos tipos de especímenes, el espécimen de suero del mismo paciente debe analizarse según lo detallado en el actual algoritmo publicado por los CDC (<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

Un resultado negativo en la prueba Trioplex rRT-PCR no excluye la posibilidad de infección por el virus del Zika. Se sabe que la prueba rRT-PCR en suero arroja resultados negativos cuando hay infección por el virus del Zika, especialmente si la prueba se realizó fuera de la fase aguda de infección (generalmente hasta 7 días después de la aparición de los síntomas) o en personas asintomáticas. Cuando el resultado de otras pruebas de diagnóstico es negativo, se debe considerar la posibilidad de un resultado falso negativo si las exposiciones recientes del paciente y la presencia de signos y síntomas clínicos concuerdan con la infección por el virus del Zika. A estos pacientes se les debe hacer una prueba de anticuerpos en la muestra de suero, según lo establecido por el algoritmo de pruebas de los CDC (disponible en <http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

La ausencia de evidencias de laboratorio de infección por el virus del Zika no puede descartar dicha infección en personas con factores de riesgo epidemiológico. Todos los resultados se deben interpretar en el contexto de los signos y síntomas clínicos, el riesgo de exposición y el momento desde la aparición de los síntomas, o ante la ausencia de síntomas, el momento desde la exposición.

Las directrices para los proveedores de atención médica, inclusive aquellos que atienden a mujeres embarazadas y a mujeres en edad reproductiva con posible exposición al virus del Zika, están disponibles en el sitio web de los CDC: www.cdc.gov/zika/hc-providers/index.html.

¿Qué ha cambiado en esta actualización de la Hoja informativa para proveedores de atención médica?

Los principales cambios hechos a esta Hoja informativa para proveedores de atención médica son los siguientes:

- Se ha incluido la sangre total como un tipo aceptado de espécimen, cuando se toma junto con un espécimen de suero del mismo paciente.
- Se han actualizado las indicaciones para las pruebas y las directrices para la interpretación de un resultado negativo con el fin de alinearlas con las directrices de los CDC publicadas recientemente para las pruebas de detección de la infección por el virus del Zika en laboratorios de los EE. UU. (<http://www.cdc.gov/zika/laboratories/lab-guidance.html>).

Reportar eventos adversos

Se deben reportar los eventos adversos, incluidos los problemas relacionados con la realización de pruebas o los resultados, a MedWatch en <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm> mediante el envío de un formulario MedWatch 3500 (disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM349464.pdf>) o por teléfono en el 1-800-FDA-1088.

Todos los pacientes deben recibir la hoja informativa para pacientes: Interpretación de los resultados de la prueba Trioplex RCP-TR en tiempo real (Trioplex RCP-TR)

Información de contacto para el fabricante:
CDC Emergency Operations Center (EOC)
1600 Clifton Road
Atlanta, Georgia, USA, 30329
Teléfono de la oficina: **EOC de los CDC (770-488-7100)**

Cualquier otro hallazgo significativo que afecte negativamente el rendimiento de la prueba y que se observe durante el período de uso de emergencia de la prueba Trioplex rRT-PCR estará disponible en www.cdc.gov/zika/index.html.

Referencias

- 1) Rasmussen, S.A., Jamieson, D.J., Honein, M.A., Petersen, L.R. Zika Virus and Birth Defects – Reviewing the Evidence for Causality. *New England Journal of Medicine*, 19 de mayo del 2016; 374:1981-1987. DOI: 10.1056/NEJMSr1604338.
- 2) Sitio web de los CDC: <http://www.cdc.gov/zika/>
- 3) Driggers, R.W., et al. Zika virus Infection with Prolonged Maternal Viremia and Fetal Brain Abnormalities. *New England Journal of Medicine*, 2 de junio del 2016; 374:2142-2151. DOI: 10.1056/NEJMoa1601824
- 4) Meaney-Delman et al. Prolonged Detection of Zika Virus RNA in Pregnant Women. *Obstetrics and Gynecology*, 29 de julio del 2016 [publicación electrónica previa a la edición impresa]. DOI:10.1097/AOG.0000000000001625

Idioma inglés, versión accesible: <http://www.cdc.gov/zika/pdfs/fact-sheet-for-hcp-eua-trioplex-rt-pcr-zika.pdf>